

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Edistride 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Edistride 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 mg:n tabletti sisältää 25 mg vedetöntä laktoosia.

Edistride 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 mg:n tabletti sisältää 50 mg vedetöntä laktoosia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Edistride 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, kaksoiskupera, halkaisijaltaan 0,7 cm:n suuruinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "1427".

Edistride 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, kaksoiskupera, suunnilleen 1,1 x 0,8 cm:n suuruinen viistosti vinoneliönmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" ja toisella puolella merkintä "1428".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Edistride on tarkoitettu tyyppi 2 diabetesta sairastaville yli 18-vuotiaille aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa:

Monoterapiana

Kun ruokavaliolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyttömyyden takia.

Yhdistelmähoitona

Yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun niiden

käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Monoterapia- ja yhdistelmähoito

Suosittelun dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoidossa muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini. Kun dapagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen, kuten sulfonyyliurean, kanssa, voidaan harkita insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Dapagliflotsiinin teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Edistride-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinin poistuma [Pt-Krea-Cl] on < 60 ml/min tai joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. Jos annos on hyvin siedetty, voidaan annosta nostaa 10 mg:aan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iän perusteella, Munuaisten toimintakyky ja nestehukan riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella.

Pediatriset potilaat

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Edistride voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Edistride-valmistetta ei tule käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Potilaista, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR <60 ml/min/1,73 m²), kreatiniini-, fosfori- ja

lisäkilpirauhashormoniarvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Edistride-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Edistride-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (Pt-Krea-Cl < 30 ml/min tai eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- Ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa ja säännöllisesti sen jälkeen
- Vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajauksen vaikeusaste lähenee kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos kreatiniinin poistuma (Pt-Krea-Cl) laskee < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m², dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä.

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiinialtistus suurenee potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyytitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Dapagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai potilaille, joilla on nestehukka, esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairaus) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun dapagliflotsiinia käyttävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyytitasapainon seuranta. Dapagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia, on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Dapagliflotsiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoitto on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Molemmissa tapauksissa dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa

uudelleen sen jälkeen, kun potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2-hoidon aikana eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflotsiinia pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia ilmenee yleisenä haittavaikutuksena tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saavat SGLT2:n estäjiä.

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä esiintyi yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi dapagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsista.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ATR:n salpaaja), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyvä haittavaikutus (ks. kohta 4.8).

Kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän. Dapagliflotsiinihoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on rajallisesti, eikä ole lainkaan kokemusta kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla NYHA-luokkien III-IV potilailla.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitasonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), dapagliflotsiinin käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista (ks. kohta 4.8), tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

Alaraajojen amputaatiot

Käynnissä olevissa toisella SGLT2:n estäjällä tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaalle ohjeita rutiininomaisesta ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta.

Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä glukagonin kaltaisten peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Edistride-valmisteen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Laktoosi

Tabletit sisältävät vedetöntä laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Dapagliflotsiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyltransferaasi 1A9 -entsyymin (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

In vitro -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450:tä (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklorotiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan metformiinin, pioglitasonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-gp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin kerta-annoksen 20 mg ja simvastatiinin samanaikainen käyttö (CYP3A4-substraatti) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentuneita simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, kasvirohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, koska SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Käytä vaihtoehtoisia menetelmiä glukoositasapainon seurantaan.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dapagliflotsiinia ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dapagliflotsiinia ei pidä käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Dapagliflotsiinia ei tule käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Edistride-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus ei

ole merkityksellinen. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Ennalta määritellyssä 13:sta lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 2 360 tutkimushenkilöä oli saanut dapagliflotsiinia annoksella 10 mg ja 2 295 tutkimushenkilöä lumelääkettä.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyys oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia* jäljempänä).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksikään haittavaikutuksista ei ollut annosriippuvainen. Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Esiintymistiheyden luokat on muodostettu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen*	Melko harvinainen**	Harvinainen
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot ^{*,b,c} Virtsatieinfektiot ^{*,b,d}	Sieni-infektio ^{**}	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b		Nestehukka ^{b,c} Jano ^{**}	Diabeettinen ketoasidoosi ⁱ
<i>Hermosto</i>		Huimaus		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Ummetus ^{**} Suun kuivuus ^{**}	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu [*]		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nokturia ^{**} Munuaisten vajaatoiminta ^{**,b}	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vulvovaginaalinen kutina ^{**} Sukupuolielinten kutina ^{**}	
<i>Tutkimukset</i>		Hematokriitin kohoaminen ^g Pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma ^b Dyslipidemia ^h	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen ^{**,b} Veren ureapitoisuuden kohoaminen ^{**}	

			Painon lasku**	
--	--	--	----------------	--

^aTaulukossa näkyvät tulokset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta.

^bLisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

^cVulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektioit sisältävät esim. seuraavat ennaltamääritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

^dVirtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu ilmoitetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus, *Escherichia coli*n aiheuttama virtsatieinfektio, virtsa- ja sukupuolielinten infektio, pyelonefriitti, trigoniitti, virtsaputkitulehdus, munuaisinfektio ja eturauhastulehdus.

^eNestehukka sisältää esim. seuraavat ennaltamääritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

^fPolyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

^gHematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,30 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,33 % lumelääkeryhmässä. Yli 55 %:n hematokriittiarvoja raportoitiin 1,3 %:lla tutkittavista 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,4 %:lla tutkittavista lumelääkeryhmässä.

^hKeskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: kokonaiskolesteroli 2,5 % (lumelääke: 0,0 %); HDL-kolesteroli 6,0 % (lumelääke: 2,7 %); LDL-kolesteroli 2,9 % (lumelääke: -1,0 %); triglyseridit -2,7 % (lumelääke: -0,7 %).

ⁱKs. kohta 4.4

*Raportoitiin ≥ 2 %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna ≥ 1 % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

**Tutkija ilmoitti mahdollisesti tutkimushoitoon liittyvänä, todennäköisesti tutkimushoitoon liittyvänä tai tutkimushoitoon liittyvänä haittavaikutuksena, jota raportoitiin $\geq 0,2$ %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna $\geq 0,1$ % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys riippui tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoidon tyypistä.

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin monoterapiana, metformiinin lisälääkkeenä tai sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), lievien hypoglykemia-apahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (< 5 %) hoitoryhmien välillä, lumeryhmä mukaan lukien, kun hoitoa jatkettiin 102 viikkoon asti. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia-apahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumeryhmässä. Hypoglykemia-apahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa hoitoon oli yhdistetty sulfonyyliurea tai insuliini (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoidossa glimepiridiini yhdistettynä lieviä hypoglykemia-apahtumia raportoitiin esiintyneen 24 ja 48 viikon kohdalla useammin niillä potilailla, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä glimepiridiiniin (6,0 % 24 viikon kuluttua ja 7,9 % 48 viikon kuluttua), kuin niillä potilailla, joita hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä glimepiridiiniin (2,1 % 24 viikon kuluttua ja 2,1 % 48 viikon kuluttua).

Yhdistelmähoidossa merkittäviä hypoglykemia-apahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 0,5 %:lla ja viikon 104 kohdalla 1,0 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaava luku lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla oli 0,5 % viikoilla 24 ja 104. Lieviä hypoglykemia-apahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 40,3 %:lla ja viikon 104 kohdalla 53,1 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaavat luvut lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla olivat 34,0 % viikolla 24 ja 41,6 % viikolla 104.

Yhdistelmähoidossa metformiiniin ja sulfonyyliureaan yhdistettynä merkittäviä hypoglykemia-apahtumia ei raportoitu 24 tutkimusviikon aikana. Lieviä hypoglykemia-apahtumia raportoitiin 12,8 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan, ja 3,7 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan.

Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 1,1 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiin 10 mg:n annoksella ja 0,7 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi < 0,2 %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin esiintyvän 5,5 %:lla dapagliflotsiin 10 mg:n annosta saaneista tutkimushenkilöistä ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkimushenkilöistä. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 8,4 % ja lumelääkkeellä 1,2 %), ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektio uusiutuminen oli todennäköisempää.

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiin 10 mg:n annoksella hoidetuilla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,5 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset koottiin ryhmäksi (esim. pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonneet kreatiniiniarvot veressä ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). Tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 1,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²), tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä potilailla, joiden lähtötilanteen $eGFR \geq 30$ ja < 60 ml/min/1,73 m² (10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä 18,5 % ja lumelääkeryhmässä 9,3 %).

Munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden tarkempi arviointi osoitti, että useimmilla seerumin kreatiniiniarvot olivat muuttuneet $\leq 0,5$ mg/dl lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt kahden vuoden hoitajakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevää minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä

asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Erityisryhmät

lääkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 7,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 3,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dapagliflotsiiniin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkimushenkilöillä suun kautta otettuina, enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkimushenkilöillä havaittiin glukoosia virtsassa annoksen suuruuteen suhteessa olevan ajan (vähintään 5 päivän ajan 500 mg annoksella) ilman nestehukkaa, hypotensiota tai elektrolyyttihäiriötä tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltaista kuin lumeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille ja tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkimushenkilöille annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten, mukaan lukien nestehukan tai hypotension, määrät olivat samankaltaiset kuin lumeryhmässä. Laboratorioparametreissa, mukaan lukien seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomarkerit, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Dapagliflotsiiniin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX09

Vaikutusmekanismi

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoitoajan. Munuaisten tällä

mekanismeilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMAbeta cell) Edistride-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on > 1400 kertaa selektiivisempi SGLT2-kuljettajaproteiinille verrattuna SGLT1-kuljettajaproteiiniin, joka on suolessa tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkimushenkilöillä ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (vastaten 280 kcal/vrk) tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä 12 viikon ajan. Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

Tämä dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joita hoidettiin dapagliflotsiiniannoksella 10 mg, oli pysyvää 12 viikon ajan, ja virtsamäärä lisääntyi n. 375 ml:a vuorokaudessa. Virtsantilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsan uraatin erittyminen lisääntyi hetkellisesti (3-7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin uraattipitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin uraattipitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 ja -18,3 mikromoolia/l (-0,87 ja -0,33 mg/dl).

Kliininen teho ja turvallisuus

Edistride-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kolmessatoista kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 6 362 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa tutkimushenkilöä. Näissä tutkimuksissa 4 273 henkilöä hoidettiin dapagliflotsiinilla. Hoitoaika oli 24 viikkoa kahdessatoista tutkimuksessa, joista kahdeksaa pidennettiin 24–80 viikolla (tutkimuksen kokonaiskestoaikea enintään 104 viikkoa), ja yhden tutkimuksen kestoaikea oli 52 viikkoa pidennettynä pitkäaikaisilla 52 ja 104 viikon pituisilla jatkovaiheilla (tutkimuksen kokonaiskestoaikea 208 viikkoa). Lähtötilanteessa keskimääräinen aika, jonka tutkimushenkilöt olivat sairastaneet diabetesta, vaihteli 1,4–16,9 vuoteen. Lievää munuaisten vajaatoimintaa havaittiin 52 %:lla ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa 11 %:lla tutkimushenkilöistä. 51 % tutkimushenkilöistä oli miehiä, 84 % oli valkoisia, 9 % oli aasialaisia, 3 % oli mustia ja 4 % muista etnisistä ryhmistä. Tutkimushenkilöistä 80 %:lla oli painoindeksi (BMI) ≥ 27 . Lisäksi tehtiin kaksi 12 viikon pituista lumelääkekontrolloitua tutkimusta potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti.

Glukoositasapaino

Monoterapia

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (jossa oli jatkotutkimusaika) arvioitiin Edistride-monoterapian turvallisuutta ja tehoa tutkimushenkilöillä, joiden tyyppin 2 diabetes ei ollut hoitotasapainossa. Kerran vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon tuloksena HbA_{1c}-arvot laskivat tilastollisesti merkittävästi ($p < 0,0001$) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2).

HbA_{1c}-arvon laskut olivat pysyviä 102 viikon ajan: vakioidut HbA_{1c}-arvon muutokset lähtötilanteesta olivat -0,61 % (dapagliflotsiini 10 mg) ja -0,17 % (lumelääke).

Taulukko 2. Viikon 24 tulokset (LOCF^a) lumekontrolloidusta dapagliflotsiini-monoterapiatutkimuksesta

	Monoterapiana	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^b	70	75
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,01	7,79
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,89	-0,23
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:		
HbA_{1c} < 7 %		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	50,8 [§]	31,6
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,13	88,77
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,16	-2,19
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward) (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäenillä tutkimushenkilöillä)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo vakioituna lähtötilanteen arvoon

*p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

[§]Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu toissijaisten päätapahtumien peräkkäisen testimenetelmän takia

Yhdistelmähoito

Viisikymmentäkaksi viikkoa kestäneessä lääkevertailututkimuksessa (mukaan lukien 52 ja 104 viikon pituiset jatkovaiheet), jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), verrattiin Edistride-valmistetta metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidi) tutkimushenkilöillä, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} > 6,5 % ja ≤ 10 %). Tulokset osoittivat HbA_{1c}-arvon keskimääräisen pienenemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa samanveroisuutta (non-inferiority) (taulukko 3). HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,32 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,14 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 208 oli -0,10 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,20 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkimushenkilöistä huomattavasti pienempi osuus (3,5 % viikolla 52, 4,3 % viikolla 104 ja 5,0 % viikolla 208) koki vähintään yhden hypoglykemia tapahtuman verrattuna glipitsidillä hoidettuun ryhmään (40,8 % viikolla 52, 47,0 % viikolla 104 ja 50,0 % viikolla 208). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli 56,2 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 50,0 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä, ja niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 208 asti, oli 39,7 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 34,6 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä.

Taulukko 3. Tulokset viikolla 52 (LOCF^a) vertailututkimuksessa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona

Parametri	Dapagliflotsiini + metformiini	Glipitsidi + metformiini
N ^b	400	401
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna ^c	0,00 ^d	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,11, 0,11)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna ^c	-4,65 [*]	
(95 %:n luottamusväli)	(-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

^bSatunnaistut ja hoidetut tutkimushenkilöt, joilla lähtötilanteen ja vähintään 1 lähtötilanteen jälkeinen tehokkuusmittaus

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^dSamanveroinen glipitsidin + metformiinin kanssa

* p-arvo < 0,0001

Dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin johti tilastollisesti merkitsevään HbA_{1c}-arvon alenemiseen 24 viikon jälkeen verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkimushenkilöihin (p < 0,0001, taulukot 4, 5 ja 6).

Viikolla 24 havaitut HbA_{1c}-arvojen paranemiset säilyivät niissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (glimepiridi ja insuliini), joissa seuranta-aika jatkui 48 viikkoon asti (glimepiridi) ja viikkoon 104 asti (insuliini). Viikolla 48, kun dapagliflotsiinia annettiin sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen nähden oli 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla -0,30 % ja lumelääkettä saaneilla 0,38 %. Yhdistelmähoitotutkimuksessa yhdistettynä metformiinin HbA_{1c}-arvojen parantuminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta dapagliflotsiiniannoksella 10 mg -0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %). Insuliinia (yhdessä suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä) saaneilla HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,71 % dapagliflotsiini ryhmässä ja -0,06 % lumelääkeryhmässä. Viikoilla 48 ja 104 insuliiniannos oli pysynyt vakaana lähtötilanteeseen nähden potilailla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, joka merkitsi keskimäärin 76 IU/vrk. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä annos oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 10,5 IU/vrk viikolla 48 (keskimääräinen annos 84 IU/vrk) ja 18,3 IU/vrk viikolla 104 (keskimääräinen annos 92 IU/vrk). Niiden potilaiden osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104, oli 72,4 % dapagliflotsiinia 10 mg saaneiden ryhmässä ja 54,8 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF^a) lumevertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini oli yhdistettynä metformiiniin tai sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä)

Yhdistelmähoito				
	Metformiini¹		DPP-4:n estäjä (sitagliptiini²) ± metformiini¹	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^b	135	137	223	224
HbA_{1c} (%)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	7,90	7,97
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:				
HbA_{1c} < 7 %				
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9*		
Paino (kg)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	91,02	89,23
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformiini \geq 1 500 mg/vrk; ²sitagliptiini 100 mg/vrk

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

*p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

**p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

Taulukko 5. Tulokset 24 viikkoa kestäneestä lumevertailututkimuksesta, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia yhdistettynä sulfonyyliureaan (glimepiridi) tai metformiiniin ja sulfonyyliureaan

	Yhdistelmähoito			
	Sulfonyyliurea (glimepiridi ¹)		Sulfonyyliurea + metformiini ²	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^a	151	145	108	108
HbA_{1c} (%)^b				
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,07	8,15	8,08	8,24
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Ero lumelääkkeeseen ^c	-0,68*		-0,69*	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:				
HbA_{1c} < 7 % (LOCF)^d	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen				
Paino (kg) (LOCF)^d				
Lähtötilanne (keskiarvo)	80,56	80,94	88,57	90,07
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Ero lumelääkkeeseen ^c	-1,54*		-2,07*	
(95 %:n luottamusväli)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹glimepiridi 4 mg/vrk; ²metformiini (välittömästi vaikuttavat tai depotlääkemuodot) \geq 1 500 mg/vrk yhdistettynä sulfonyyliurean suurimpaan siedettyyn annokseen, jonka täytyy olla vähintään puolet enimmäisannoksesta, vähintään 8 viikon ajan ennen tutkimukseen osallistumista.

^aSatunnaistetut lääkettä saaneet potilaat, joilta oli mitattu lääkkeen teho lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.

^bSarakkeet 1 ja 2: HbA_{1c} analysoitiin käyttämällä LOCF:ää (katso alaviite d); sarakkeet 3 ja 4: HbA_{1c} analysoitiin käyttämällä LRM:ää (katso alaviite e)

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^dLOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)

^eLRM: Toistettujen mittausten pitkittäisanalyysi (longitudinal repeated measures analysis)

*p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

Taulukko 6. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) lumevertailututkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet²	Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet²
N^b	194	193
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)¹		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Tutkimushenkilöt, joiden insuliinin vuorokausiannos on keskimäärin alentunut vähintään 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kun insuliiniannosta on ensimmäinen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon, kun käytössä on suun kautta otettava verensokeria alentava lääkevalmiste

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

** p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

¹Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkimushenkilöillä, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

²Tutkimushenkilöistä 50 % sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa verensokeria alentavaa lääkevalmistetta insuliinin lisäksi. Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia verensokeria alentavia lääkevalmisteita.

Plasman paastoglukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg monoterapiana tai yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,33 – 0,21 mmol/l [-6,0 – 3,8 mg/dl]). Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 104.

Aterianjälkeinen glukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä glimepiridiin alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Dapagliflotsiini 10 mg sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Paino

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski tutkimushenkilöiden painoa tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 ($p < 0,0001$, taulukot 4 ja 5). Nämä vaikutukset säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa. Viikolla 48 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla -2,22 kg. Viikolla 102 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä saaneilla -2,14 kg ja insuliinin lisälääkkeenä saaneilla -2,88 kg.

Lääkevertailututkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), gliptisidiin verrattuna dapagliflotsiini metformiinin lisälääkkeenä oli laskenut painoa tilastollisesti merkitsevästi -4,65 kg viikolla 52 ($p < 0,0001$, taulukko 3) ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

24 viikon kestoisessa tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi kehon painoa ja kehon rasvakudosta DEXA:lla mitattuna verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään; menettämättä niinkään rasvatonta kehon painoa (lean body mass) tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti Edistride + metformiini-yhdistelmähoidon vähentävän numeraalisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääke + metformiini-yhdistelmähoitoon.

Verenpaine

13 luvun vertailututkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -3,7 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutoksen -1,8 mmHg viikolla 24. Vastaavat lukemat lumeryhmässä olivat -0,5 mmHg ja -0,5 mmHg. Samanlaista verenpaineen alenemista todettiin viikolle 104 asti.

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyypin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti (siitä huolimatta, että he toisessa tutkimuksessa käyttivät jo tutkimuksen aloittaessaan pysyvänä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE:n estäjää) tai angiotensiinireseptorin salpaajaa (ATR-salpaajaa) ja toisessa tutkimuksessa angiotensiinikonvertaasin estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa sekä lisäksi yhtä verenpainelääkettä), potilaille annettiin dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella tai lumelääkettä. Viikon 12 kohdalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yhdessä tavallisen diabeteshoidon kanssa oli parantanut HbA1c-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (poislukien verenpainetauti) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin 1,62 % potilasvuotta kohti dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 2,06 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteen välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä Edistride-valmisteen käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes. Sydän- ja

verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,10).

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erillisessä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin diabeetikoihin kohdistuneessa tutkimuksessa (252 tutkimushenkilöä, joiden eGFR-keskiarvo oli 45 ml/min/1,73 m²). Viikolla 24 dapagliflotsiini 10 mg -ryhmän HbA_{1c}-keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli -0,44 % ja lumelääkeryhmän -0,33 %.

Potilaat, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkimuspotilaista, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %, todettiin, että dapagliflotsiinihoito 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän aleneman HbA_{1c}-arvossa viikolla 24 ainoana lääkkeenä (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,04 % dapagliflotsiinia 10 mg:n saaneiden ryhmässä ja 0,19 % lumelääkeryhmässä) ja yhdistelmänä metformiinin kanssa (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dapagliflotsiinin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatristen potilaiden alaryhmässä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2. ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max}-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_τ-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen vähensi dapagliflotsiinin C_{max}-arvoa enintään 50 % ja pidensi T_{max}-arvoa noin yhdellä tunnilla, mutta vaikutus AUC-arvoon ei eronnut paastotilassa saadusta arvosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Edistride voidaan siten ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus pysyvässä tilassa oli 118 litraa.

Biotransformaatio

Dapagliflotsiini metaboloituu suuressa määrin, ja sen päämetaboliitti on inaktiivinen dapagliflotsiini-3-O-glukuronidi. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosia alentavaa vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2}) plasmassa oli terveillä tutkimushenkilöillä 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeemin kokonaispuhdistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on metaboloitumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [¹⁴C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen metaboloitumattomana lääkkeenä.

Lineaarisuus

Dapagliflotsiini-altistus suureni dapagliflotsiiniannoksen mukaisesti alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erytisyryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran päivässä 7 päivän ajan) olevilla tutkimushenkilöillä, jotka sairastivat tyyppin 2 diabetesta ja lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), vastaava keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiini-altistuma oli 32 %, 60 % ja 87 % suurempi kuin tutkimushenkilöillä, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityis virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g keskivaikeassa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiini-altistukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Alle 70-vuotiailla tutkimushenkilöillä altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

Paino

Dapagliflotsiini-altistuksen havaittiin vähenevän painon lisääntyessä. Täten hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuusfarmakologian, toistuvan annoksen toksisuuden, genotoksisuuden, potentiaalisen karsinogeenisyyden tai hedelmällisyyden tutkimukset eivät ole osoittaneet erityistä riskiä ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden (aikana, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä testatulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia isommat. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisen painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä ennen synnytystä ja synnytyksen jälkeistä kehitystä tutkivassa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennessa tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin dapagliflotsiinialtistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla testatuilla annoksilla. (Emon dapagliflotsiinialtistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella. Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annosriippuvaan painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 kertaa ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla testatulla annoksella ja rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruoankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton vaikutustaso (NOAEL), pienin testattu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaniineilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään testatulla annoksella; suurimpaan testattuun annokseen liittyvä systeeminen altistus, joka on noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkioleitaalinen eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Vedetön laktoosi
Krospovidoni (E1202)
Piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus.

14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Edistride 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/001 14 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/002 28 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/003 98 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/004 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/005 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

Edistride 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/006 14 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/007 28 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/008 98 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/15/1052/010 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Iso-Britannia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn ja sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä kun riskinhallintasuunnitelmaan muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite ((lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1052/001 14 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/002 28 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/003 98 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

edistride 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1052/006 14 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/007 28 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/008 98 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

edistride 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PERFOROITU) YKSITTÄISANNOS 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 5 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PERFOROITU) YKSITTÄISANNOS 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 10 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI-PERFOROITU) 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 5 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI-PERFOROITU) 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edistride 10 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Edistride 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Edistride 10 mg kalvopäällysteiset tabletit dapagliflotsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Edistride on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Edistride-valmistetta
3. Miten Edistride-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Edistride-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Edistride on ja mihin sitä käytetään

Edistride sisältää vaikuttavana aineena dapagliflotsiinia, joka kuuluu suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään.

- Näitä suun kautta otettavia lääkkeitä käytetään diabeteksen hoitoon
- Ne vaikuttavat alentamalla veren sokeripitoisuutta (glukoosipitoisuus).

Edistride-valmistetta käytetään aikuispotilaiden (vähintään 18-vuotiaiden) tyyppin 2 diabeteksen hoitoon. Tyyppin 2 diabetes alkaa yleensä vanhemmalla iällä. Jos sinulla on tyyppin 2 diabetes, haimasi ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistösi ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia riittävästi. Tämä johtaa veren korkeaan sokeripitoisuuteen. Edistride poistaa ylimääräisen sokerin elimistöstäsi virtsan kautta.

- Edistride-valmistetta käytetään, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä, ruokavaliolla ja liikunnalla
- Lääkäri saattaa pyytää sinua käyttämään Edistride-valmistetta yksinään, jos et siedä metformiinia, tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettava lääke ja/tai pistoksena annettava insuliini.

On tärkeää noudattaa edelleen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saamiasi ruokavaliota ja liikuntaa koskevia ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Edistride-valmistetta

Älä ota Edistride-valmistetta

- jos olet allerginen dapagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Edistride-valmistetta ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, nopeutunutta tai syventynyttä hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuvaa hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa. Ota siinä tapauksessa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki ”diabeettisesta ketoasidoosista”. Se on sairaustila, jonka voit saada diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketonipitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riskiä saattavat suurentaa pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin käyttö, nestehukka, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden vuoksi suurentunut insuliinin tarve.
- jos sinulla on munuaissairaus. Lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan jotakin toista lääkettä.
- jos sinulla on maksasairaus. Lääkäri saattaa aloittaa hoidon pienemmällä annoksella.
- jos sinulla on ollut vakava sydänsairaus tai jos sinulla on ollut aivohalvaus.
- jos käytät lääkkeitä, jotka alentavat verenpainetta (verenpaineläkkeet) ja sinulla on ollut matala verenpaine. Lisätietoja alempana kohdassa **Muut lääkevalmisteet ja Edistride**.
- jos sinulla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus (verensokeri), mikä voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistöstä poistuu liikaa nestettä). Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” alussa. Kerro lääkärille ennen Edistride-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin tässä mainituista oireista.
- jos sinulla on tai sinulla ilmenee pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Edistride-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut, jotta ei synny nestehukkaa.
- jos sinulla on usein virtsatieinfektioita.
- jos olet 75-vuotias tai vanhempi, et saa aloittaa Edistride-valmisteen käyttöä.
- jos käytät pioglitatsonia sisältävää diabeteslääkettä, et saa aloittaa Edistride-valmisteen käyttöä.
- jos veren punasolujen määrä on lisääntynyt, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa.

Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää, että tarkistat jalkasi säännöllisesti ja noudatat muitakin terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita jalkojenhoidosta.

Jos jokin edellä olevista kohdista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin otat Edistride-valmistetta.

Munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta tulee tarkastaa ennen tämän lääkkeen aloittamista ja lääkkeen käytön aikana.

Virtsan glukoosipitoisuus

Edistride-valmisteen toimintatavan vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Edistride-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmisteen vaikutusta näihin potilaisiin ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Edistride

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti:

- jos käytät nesteenoistolääkettä (diureettia). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Edistride-valmisteen käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” alussa

- jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi, Edistride-hoito on lopetettava, koska valmisteen käyttöä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei suositella. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa hallita verensokeria raskauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos haluat imettää tai imetät. Älä käytä Edistride-valmistetta imetyksen aikana. Ei tiedetä erittykö tämä lääke rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Edistride-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai vaikutus on vähäinen ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämän lääkkeen käyttö samanaikaisesti sulfonyyliureaksi kutsuttujen lääkkeiden tai insuliinin kanssa saattaa alentaa verensokeria liikaa (hypoglykemia), mikä saattaa aiheuttaa oireita kuten vapinaa, hikoilua ja muutoksia näkökyvyssä, ja saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinua huimaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, kun käytät Edistride-valmistetta.

Edistride sisältää laktoosia

Edistride sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Edistride-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Suositeltu annos on yksi 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa määrätä sinulle aluksi 5 mg:n annoksen, jos sinulla on maksasairaus.
- Lääkäri määrää lääkkeen vahvuuden, joka on juuri sinulle sopiva.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisuena veden kera (puoli lasillista).
- Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin oton.

Lääkäri saattaa määrätä Edistride-valmistetta yhdessä jonkin muun lääkkeen / muiden lääkkeiden kanssa verensokerisi alentamiseksi. Nämä muut lääkkeet voivat olla joko suun kautta otettavia lääkkeitä tai pistoksena annettavaa insuliinia. Muista ottaa myös nämä muut lääkärin määräämät lääkkeet. Tämä on terveytesi kannalta parasta.

Ruokavalio ja liikunta

Diabeteksen hallinta vaatii ruokavalion ja liikuntaohjeiden noudattamista myös tämän lääkkeen käytön ajan. Sen vuoksi on tärkeää noudattaa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saatuja ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos noudatat diabeetikoiden painonhallintaan tarkoitettua ruokavaliota, on erityisen tärkeää jatkaa sitä myös Edistride-valmisteen käytön aikana.

Jos otat enemmän Edistride-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, jos olet ottanut useamman Edistride-tabletin kuin sinulle on määrätty. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Edistride-valmistetta

Jos unohtat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, ota Edistride-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Edistride-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Edistride-valmisteen käytön

Älä lopeta Edistride-valmisteen käyttöä, ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa. Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Edistride-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- elimistön liian suuri nestehukka (kuivuminen), melko harvinainen

Elimistön liian suuren nestehukan oireita ovat seuraavat:

- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas jano tunne
- voimakas uneliaisuus tai väsymys
- vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa
- nopea sydämen syke.

- virtsatieinfektio, yleinen

Vaikean virtsatieinfektion oireita ovat seuraavat:

- kuume ja/tai vilunväristykset
- polttava tunne virtsatessa
- kipu selässä tai kyljessä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat verta virtsassa. Tämä oire on melko harvinainen.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- diabeettinen ketoasidoosi, jota esiintyy harvoin (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

Diabeettisen ketoasidoosin merkkejä saattavat olla (katso myös kohta 2 Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren kohonnut ketonipitoisuus
- nopea painonlasku
- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas jano
- nopeutunut tai syventynyt hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tämä sairaustila saattaa kehittyä veren glukoosipitoisuudesta riippumatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Edistride-hoitosi tilapäisesti tai pysyvästi.

Ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- alhainen verensokeripitoisuus (hypoglykemia) — esiintyy otettaessa tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa

Alhaisen verensokerin oireita ovat seuraavat:

- tärinä, hikoilu, voimakas ahdistuneisuuden tunne, nopea sydämensyke
- nälän tunne, päänsärky, näkömuutokset
- mielialan muutos tai sekavuus.

Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä on tehtävä, jos edellä mainittuja oireita esiintyy.

Muita Edistride-valmisteen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- sukuelininfektio (sammas) peniksessä tai vaginassa (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen eritys tai haju)
- selkäkipu
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- muutokset kolesterolin- tai rasva-arvoissa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- muutokset veressä olevien punasolujen määrässä (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- huimaus.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- jano
- ummetus
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- suun kuivuus
- painon lasku
- muutokset laboratoriotutkimuksissa (esimerkiksi veren kreatiniini- tai ureapitoisuuksissa)
- heikentynyt munuaisten toiminta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Edistride-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Edistride sisältää

- Vaikuttava aine on dapagliflotsiini.

Yksi Edistride 5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia. Yksi Edistride 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460i), vedetön laktoosi (ks. kohta 2 Edistride sisältää laktoosia), krospovidoni (E1202), piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b).
 - kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Kalvopäällysteiset Edistride 5 mg-tabletit ovat keltaisia ja pyöreitä ja halkaisijaltaan 0,7 cm suuruisia. Tabletin yhdellä puolella on merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "1427".
- Kalvopäällysteiset Edistride 10 mg-tabletit ovat keltaisia ja vinoneliönmuotoisia, ja kulmittain suunnilleen 1,1 x 0,8 cm suuruisia. Tabletin yhdellä puolella on merkintä "10" ja toisella puolella merkintä "1428".

Edistride 5 mg -tablettien ja Edistride 10 mg -tablettien alumiinisten läpipainopakkausten pakkauskoot: 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa ja 30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Iso-Britannia

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, S. A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä käytetään ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettynä tyyppin 2 diabeteksen hoitoon joko yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa.

Kanagliflotsiinin myyntiluvan haltija ilmoitti Euroopan lääkevirastolle maaliskuussa 2016, että kanagliflotsiinilla hoidetuilla potilailla alaraajaan liittyvien amputaatioiden määrä oli lähes kaksinkertaistunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin meneillään olleessa kardiovaskulaarisia tapahtumia koskevassa tutkimuksessa (CANVAS), jota myyntiluvan haltija rahoitti. Lisäksi meneillään olleen munuaistutkimuksen (CANVAS-R), jonka populaatio oli samanlainen kuin CANVAS-tutkimuksessa, analyysi osoitti amputaatiotapahtumiin liittyvää numeerista epätasapainoa.

Euroopan lääkeviraston saamien tietojen lisäksi CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimusten riippumaton seurantar ryhmä (IDMC), jolla on käytettävissään kaikki sokkouttamattomat kardiovaskulaariset tulokset ja turvallisuustiedot, suosittelee, että tutkimusta pitäisi jatkaa ja että on ryhdyttävä toimiin tämän mahdollisen riskin pienentämiseksi ja että tutkimuspotilaille on tiedotettava riittävästi tästä riskistä.

Euroopan komissio aloitti 15. huhtikuuta 2016 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRACia) pyydettiin arvioimaan kanagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta sekä arvioimaan, koskeeko tämä ongelma lääkeluokkaa, ja antamaan 31. maaliskuuta 2017 mennessä suosituksen siitä, olisiko asiaan liittyvät myyntiluvat säilytettävä, olisiko niitä muutettava vai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan. Lisäksi komiteaa pyydettiin pohtimaan, ovatko väliaikaiset toimet tarpeen näiden lääkevalmisteiden turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu kirje (DHPC) lähetettiin 2. toukokuuta 2016, ja siinä terveydenhuollon ammattilaisille tiedotettiin, että kanagliflotsiinia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli havaittu alaraajaan liittyvien (pääasiassa varpaan) amputaatioiden kaksinkertainen esiintymistiheys. Lisäksi kirjeessä korostettiin, että on tärkeää muistuttaa potilaille tavanomaisen ehkäisevän jalkahoidon merkityksestä. Kirjeessä terveydenhuollon ammattilaisia pyydettiin myös harkitsemaan hoidon lopettamista potilailla, joille kehittyi amputaatiota ennakoivia tapahtumia.

PRAC katsoi myös, ettei luokkavaikutusta voida sulkea pois, koska kaikkien SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismi on sama ja koska mahdollista mekanismia, joka johtaa suurentuneeseen amputaatoriskiin, ei tunneta, ja koska tällä hetkellä ei voida myöskään määrittää vain kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin liittyvää perimmäistä syytä. Näin ollen Euroopan komissio pyysi 6. heinäkuuta 2016, että menettelyä laajennettaisiin koskemaan kaikki SGLT2:n estäjien luokkaan kuuluvat myyntiluvan saaneet valmisteet.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot PRAC katsoi, että CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimuksissa amputaatioita koskevien tietojen lisääntyminen vahvistaa kanagliflotsiiniin liittyvän amputaatoriskin suurenemisen ja että on epätodennäköistä, että kanagliflotsiinin yhteydessä havaitun amputaatoriskin ero lumelääkkeeseen verrattuna olisi sattumanvarainen löydös. Lisäksi PRAC totesi, että tietoa amputaatiotapahtumista dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta joko ei ole saatavana yhtä paljon kuin kanagliflotsiinia sisältävistä lääkkeistä tai näiden tutkimusten tiedonkeruussa on ollut joitakin rajoituksia.

PRAC katsoi myös, ettei tällä hetkellä ole mahdollista määrittää amputaatoriskissä havaitun epätasapainon perimmäistä syytä, joka liittyisi nimenomaan kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin mutta ei muihin saman luokan valmisteisiin. Kaikkien luokan valmisteiden vaikutustapa on sama, eikä mitään sellaista mekanismia ole vahvistettu, joka liittyisi vain kanagliflotsiiniin. Näin ollen vaikutustapa, jonka perusteella olisi mahdollista saada käsitys riskissä olevista potilaista, on edelleen epäselvä.

PRAC totesi, että suurentunut amputaatoriski on käynyt ilmi tähän mennessä vain kanagliflotsiinin yhteydessä, mutta dapagliflotsiinista on yhä meneillään laaja kardiovaskulaarisia tuloksia koskeva tutkimus (DECLARE), eikä päättyneessä laajassa kardiovaskulaarisia tuloksia koskevassa tutkimuksessa, joka tehtiin empagliflotsiinista (EMPA-REG), käsitelty amputaatiotapahtumia järjestelmällisesti. Näin ollen sitä, onko suurentunut amputaatoriski luokkavaikutus vai ei, ei voida tällä hetkellä vahvistaa.

Kaikkien toimitettujen tietojen ja edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että edellä lueteltujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta että kaikkien hyväksytyjen SGLT2:n estäjien valmistetietoja on muutettava lisäämällä niihin tietoa alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskistä. Lisäksi riskinhallintasuunnitelmaan on lisättävä maininta lääketurvatoiminnan lisätoimista. Suunnitelmien mukaan CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimukset valmistuvat vuonna 2017 ja CREDENCE- ja DECLARE-tutkimukset vuonna 2020. Näiden tutkimusten sokkouttamisen purkamisen jälkeisestä lopullisesta analyysistä saadaan lisätietoa SGLT2:n estäjien hyöty-riskisuhteesta etenkin alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskin osalta.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon, että

- PRAC aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski liitteessä A lueteltuja valmisteita;
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, jotka koskivat alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskiä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjillä hoidetuilla tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla;
- PRAC totesi, että CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimuksista saatavilla olevat tiedot amputoinneista vahvistavat, että kanagliflotsiinihoito saattaa vaikuttaa alaraajaan, pääasiassa varpasiin, liittyvän amputaation suurentuneeseen riskiin;
- PRAC katsoi myös, että vaikutusmekanismi, jonka perusteella voitaisiin ymmärtää, ketkä potilaat ovat riskissä, on yhä epäselvä;
- PRACin mukaan tällä hetkellä ei ole mahdollista määrittää amputaatoriskissä havaitun epätasapainon perimmäistä syytä, joka liittyisi nimenomaan kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin mutta ei muihin saman luokan valmisteisiin;
- PRAC totesi, että tietoa amputaatiotapahtumista dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta joko ei ole saatavana yhtä paljon kuin kanagliflotsiinia sisältävistä lääkkeistä tai tiedonkeruussa näistä tapahtumista on ollut joitakin rajoituksia;
- PRAC katsoi näin ollen, että riskissä voi olla kyse mahdollisesta luokkavaikutuksesta;
- Koska yleisten amputaatioon liittyvien riskitekijöiden lisäksi ei voitu määrittää mitään erityisiä tapahtumiin mahdollisesti vaikuttavia riskitekijöitä, PRAC suositteli, että potilaita on ohjeistettava huolehtimaan tavanomaisesta ehkäisevästä jalkahoidosta ja riittävästä nesteytyksestä amputaation estämiseksi;

- PRAC katsoi, että maininta alaraajaan liittyvän amputaation riskistä on lisättävä kaikkien liitteessä A lueteltujen valmisteiden valmistetietoihin varoitukseksi, jolla terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille korostetaan tavanomaisen ehkäisevän jalkahoidon tärkeyttä. Kanagliflotsiinia koskeva varoitus sisältää myös tiedon siitä, että jos potilaalle kehittyy amputaatiota ennakoivia tapahtumia, on harkittava hoidon lopettamista. Kanagliflotsiinin osalta alaraajaan (pääasiassa varpasiin) liittyvät amputaatiot on sisällytetty valmistetietojen haittavaikutuksia käsittelevään kohtaan;
- Lisäksi PRAC totesi, että kliinisistä tutkimuksista on kerättävä lisätietoa amputaatiotapahtumista asianmukaisten tapausselostelomakkeiden ja markkinoille tulon jälkeisten tapahtumien osalta seurantakyselyjen avulla sekä käyttämällä yleisiä MedDRAn suosittelemia termiluetteloja amputaatiota ennakoivien tapahtumien osalta ja tekemällä asianmukaisia meta-analyyseja laajoista tutkimuksista ja kardiiovaskulaarisia tuloksia käsittelevistä tutkimuksista. Kaikki riskinhallintasuunnitelmat on päivitettävä vastaavasti asianmukaisen muutosmenettelyn kautta ja toimitettava viimeistään kuukauden kuluttua Euroopan komission päätöksestä;

Näin ollen PRAC katsoi, että liitteessä A määritettyjen SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja kunhan riskinhallintasuunnitelmaan lisätään lääketurvatoimintaan liittyvät lisätoimet.

PRAC suositteli myyntilupien ehtojen muuttamista kaikkien edellä lueteltujen ja liitteessä A mainittujen lääkevalmisteiden osalta, joiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset esitetään PRACin suosituksen liitteessä III.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Päätelmät

Lääkevalmistekomitea katsoo, että Invokana-, Vokanamet-, Forxiga-, Edistride-, Xigduo-, Ebymect-, Jardiance- ja Synjardy-lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Lääkevalmistekomitea suosittelee, että Invokanan, Vokanametin, Forxigan, Edistriden, Xigduon, Ebymectin, Jardiancen ja Synjardyn myyntiluvan ehtoja muutetaan.